



*НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА УП
МИНСКИНТЕРКАПС , ОПЫТ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ*





НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА УП МИНСКИНТЕРКАПС, ОПЫТ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НПВС

Противовоспалительный	3-4 сут	Инактивация и ↓ синтез P _g и других медиаторов воспаления Торможение синтеза АТФ в очаге воспаления Стабилизация мембран лизосом клеток Снижение проницаемости капилляров
Жаропонижающий	0,5-2 ч	Снижение синтеза P _g E ₁ Торможение аденилатциклазы и синтеза цАМФ Снижение теплопродукции и увеличение теплоотдачи
Анальгетический	0,5-2 ч	Влияние на таламические центры восприятия боли Блокада синтеза аллогенных медиаторов
Антиагрегационный(*)	1-2 дня	Снижение активности тромбоксансинтетазы
Иммунодепрессивный	>3 мес	Снижение синтеза P _g E ₂ Торможение хемотаксиса Т-лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов, эозинофилов Торможение реакции бласттрансформации лимфоцит.



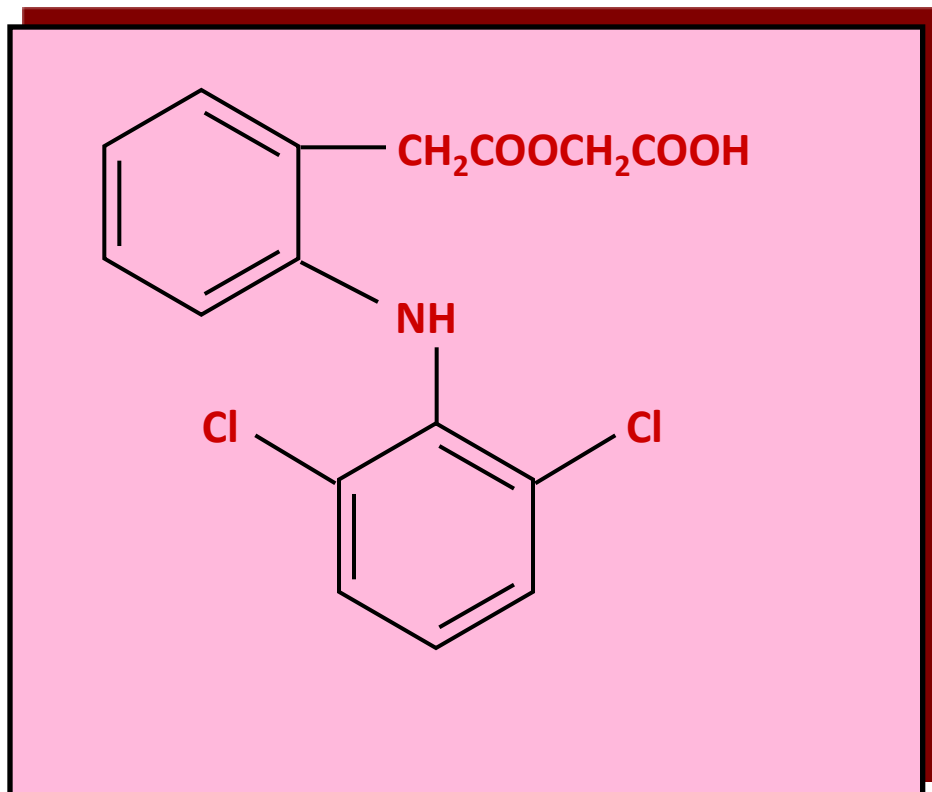
Ацеклофенак-МИК



**Капсулы 100 мг
№20, №60**



Ацеклофенак-МИК



Ацеклофенак, производное фенилуксусной кислоты, имеет дополнительную 2,6-дихлорфениламиновою группу, что значительно изменяет фармакологические свойства препарата по сравнению с диклофенаком.



Ацеклофенак-МИК - фармакокинетический профиль, метаболизм

- Ацеклофенак-МИК метаболизируется до основного метаболита, 4 - гидроксияцеклофенака, а также до ряда других метаболитов в том числе 5 - гидроксияцеклофенака, диклофенака, 4- и 5-гидроксидиклофенака.





Ацеклофенак-МИК

Ацеклофенак ингибирует экспрессию как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2, преимущественный эффект показан в отношении ЦОГ-2, что позволяет препарату приблизиться к селективным ингибиторам ЦОГ-2. Соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ-2/ЦОГ-1 для ацеклофенака составляет 0,26, в то время как для целекоксиба (эталонного селективного ингибитора ЦОГ-2) это соотношение равно 0,7



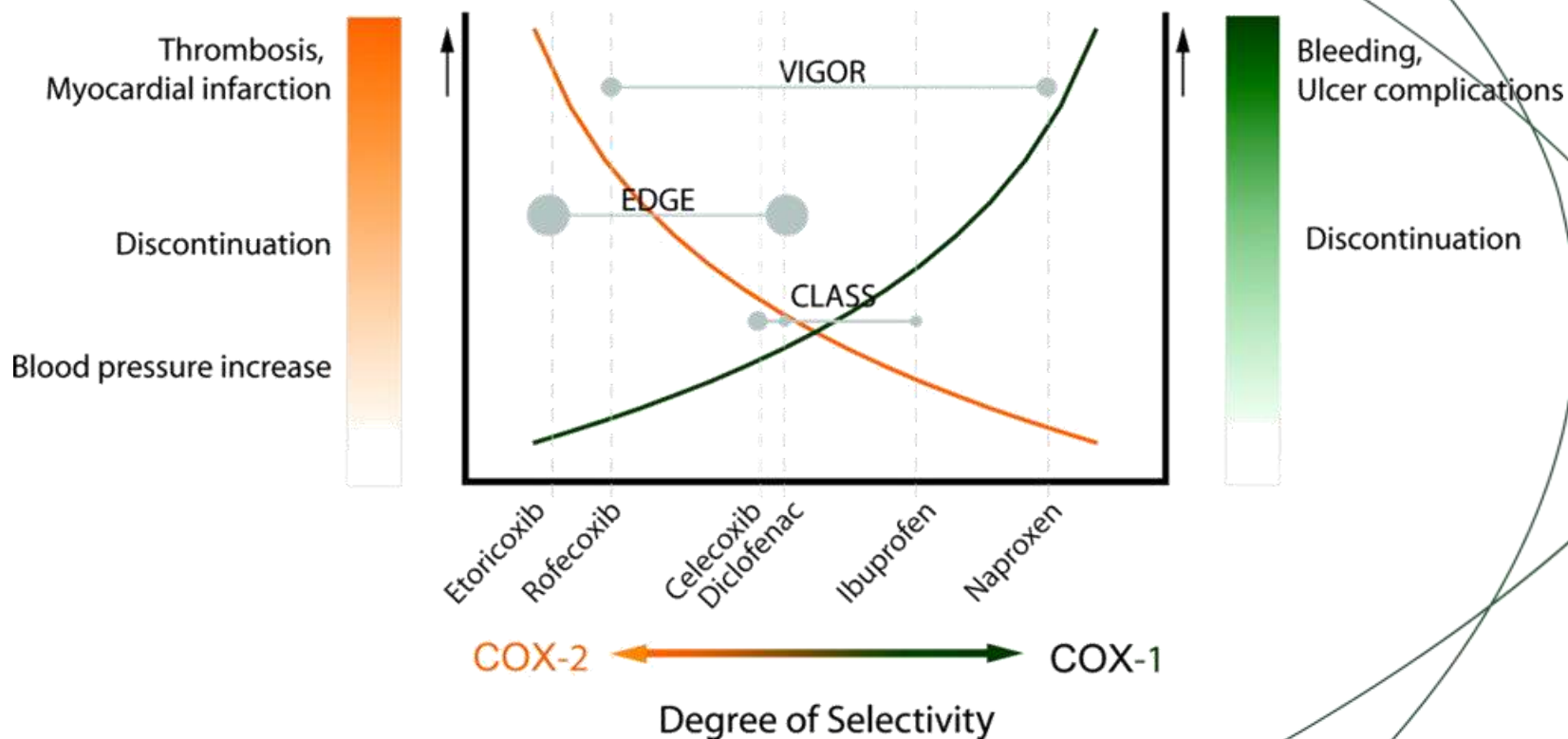
СУПРАФЕН

ибупрофен ультрабыстрого действия

ВЗАИМООТНОШЕНИЕ СЕЛЕКТИВНОСТИ БЛОКАДЫ ЦОГ И БЕЗОПАСНОСТИ НПВС

Cardiovascular Risk

Gastrointestinal Risk



- С увеличением селективности блокады ЦОГ-2 нарастает кардиоваскулярный риск токсического действия.
- С увеличением селективности блокады ЦОГ-1 нарастает гастродуоденальный риск токсического действия.



Ацеклофенак-МИК

Двойной механизм действия

Фосфолипиды клеточных мембран

Цитокины

- IL1 β & IL -6
- TNF



Арахидоновая кислота

Ацеклофенак-МИК

ЦОГ 2

Провоспалительные
простагландины

PGE₂





Ацеклофенак-МИК

Ацеклофенак-МИК - преимущественный ингибитор ЦОГ - 2.

Накопление в синовиальной жидкости 60% от концентрации в крови.

Симптом - модифицирующий эффект:

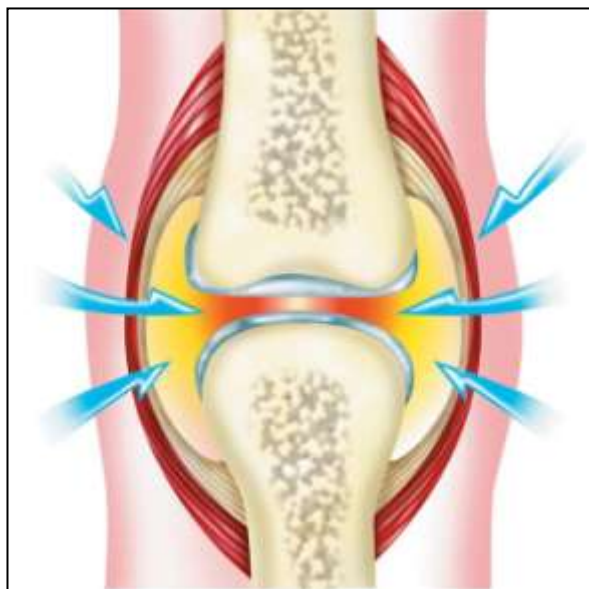
Подавление боли, устранение воспаления, нормализация функции пораженного сустава

Структурно-модифицирующий эффект:

Ацеклофенак-МИК сдерживает апоптоз клеток гиалинового хряща, стимулирует синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты хондроцитами, т.е. отменяет катаболический эффект и включает анаболический эффект путем увеличения продукции компонентов матрикса (хрящевой ткани), один из метаболитов тормозит пролиферацию синовиоцитов и т.о. уменьшает количество рецидивов синовита.



Ацеклофенак-МИК, хондропротекторные свойства



В отличие от других НПВС (например диклофенак и напроксен), Ацеклофенак-МИК показал стимулирующее действие на синтез хрящевого матрикса. Это может быть связано со способностью препарата ингибировать подавление различных факторов роста, в т.ч. **IL - 1 β** .

Drugs 2001; 61 (9)

Ацеклофенак-МИК стимулирует синтез GAG

В отличие от некоторых других НПВС, Ацеклофенак-МИК показал стимулирующее действие на синтез хрящевого матрикса.

НПВС

Влияние на синтез ГАГ



Ацеклофенак-МИК

Стимулирует

Диклофенак

Не оказывает

Пироксикам

Не оказывает

Аспирин

Не оказывает

Напроксен

Ингибирует

Ибупрофен

Ингибирует

Индометацин

Ингибирует



Ацеклофенак-МИК - эффекты превосходят Мелоксикам

Ацеклофенак и Мелоксикам усиливают синтез Гиалуроновой кислоты и уменьшают потери вновь синтезированных молекул Гиалуроновой кислоты из суставной ткани.

ДЕЙСТВИЕ АЦЕКЛОФЕНАКА СИЛЬНЕЕ, ЧЕМ МЕЛОКСИКАМА

British Journal of Pharmacology Vol 131 (7)

[Br J Pharmacol](#). 2000 Dec; 131(7): 1413–1421.doi: [10.1038/sj.bjp.0703710](https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703710)



Ацеклофенак-МИК

Ингибирование IL -1 β

Снижение ИЛ-1 — ассоциированной активации металлопротеиназ является одним из важнейших механизмов, которым определяется позитивное влияние ацеклофенака на синтез протеогликанов суставного хряща.





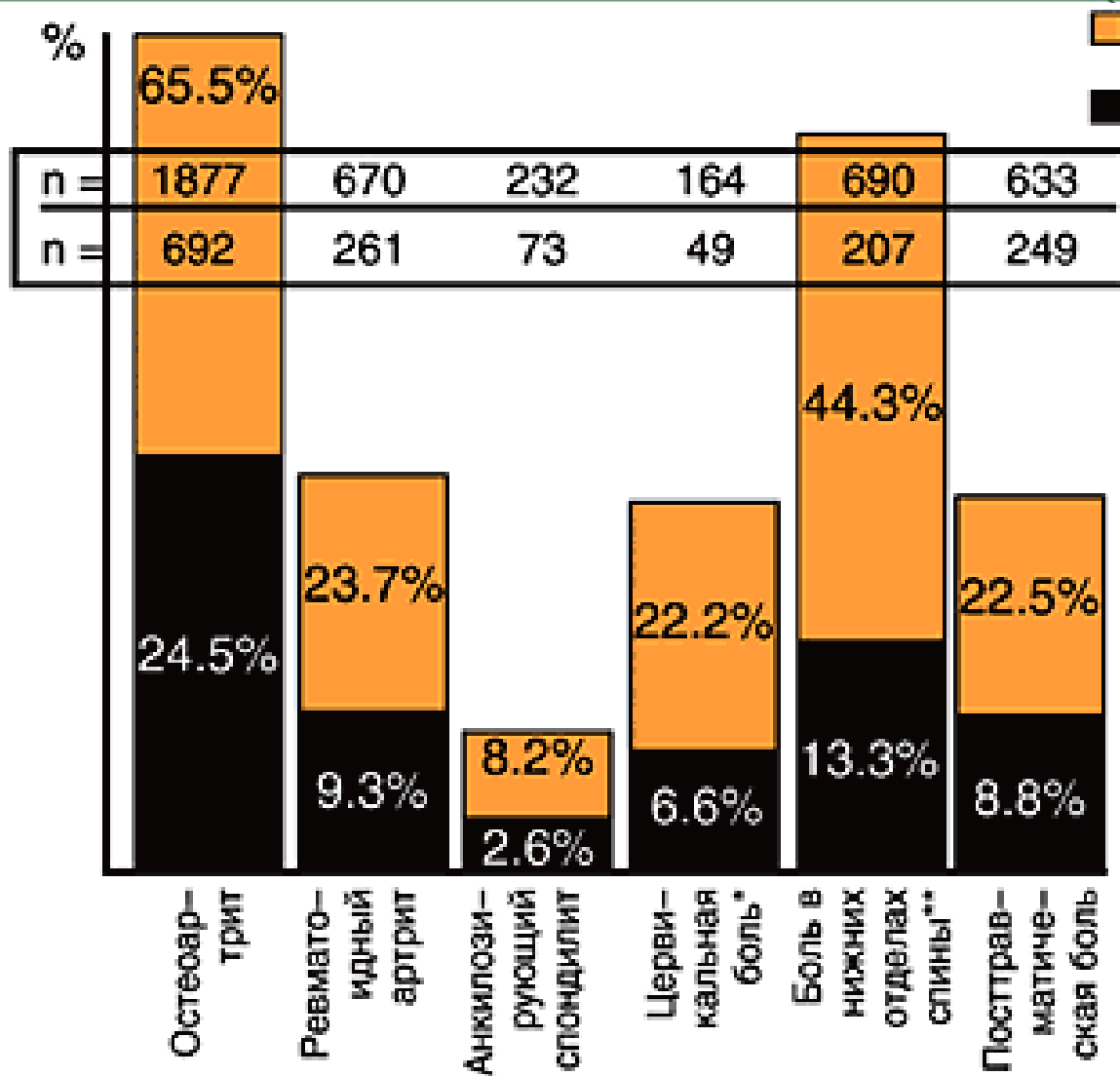
Европейское когортное исследование

- 23407 пациентов
- Результаты собраны в течение 1999 и 2000
- Данные из Австрии, Бельгии, Германии и Греции
- Участвовали пациенты с острой и/или хронической болью воспалительного генеза и/или вследствие ревматических заболеваний, таких как остеоартроз, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, больные с послеоперационной и посттравматической болью и болью в нижней части спины.

По материалам Current medical Research and Opt. 2002, Vo. 18, 3: 146-153.



Частота встречаемости основных показаний, наблюдавшихся в "международной когорте".



■ Всего
■ По отдельности

* зарегистрировано только в Бельгии
 ** зарегистрировано только в Австрии и Бельгии.





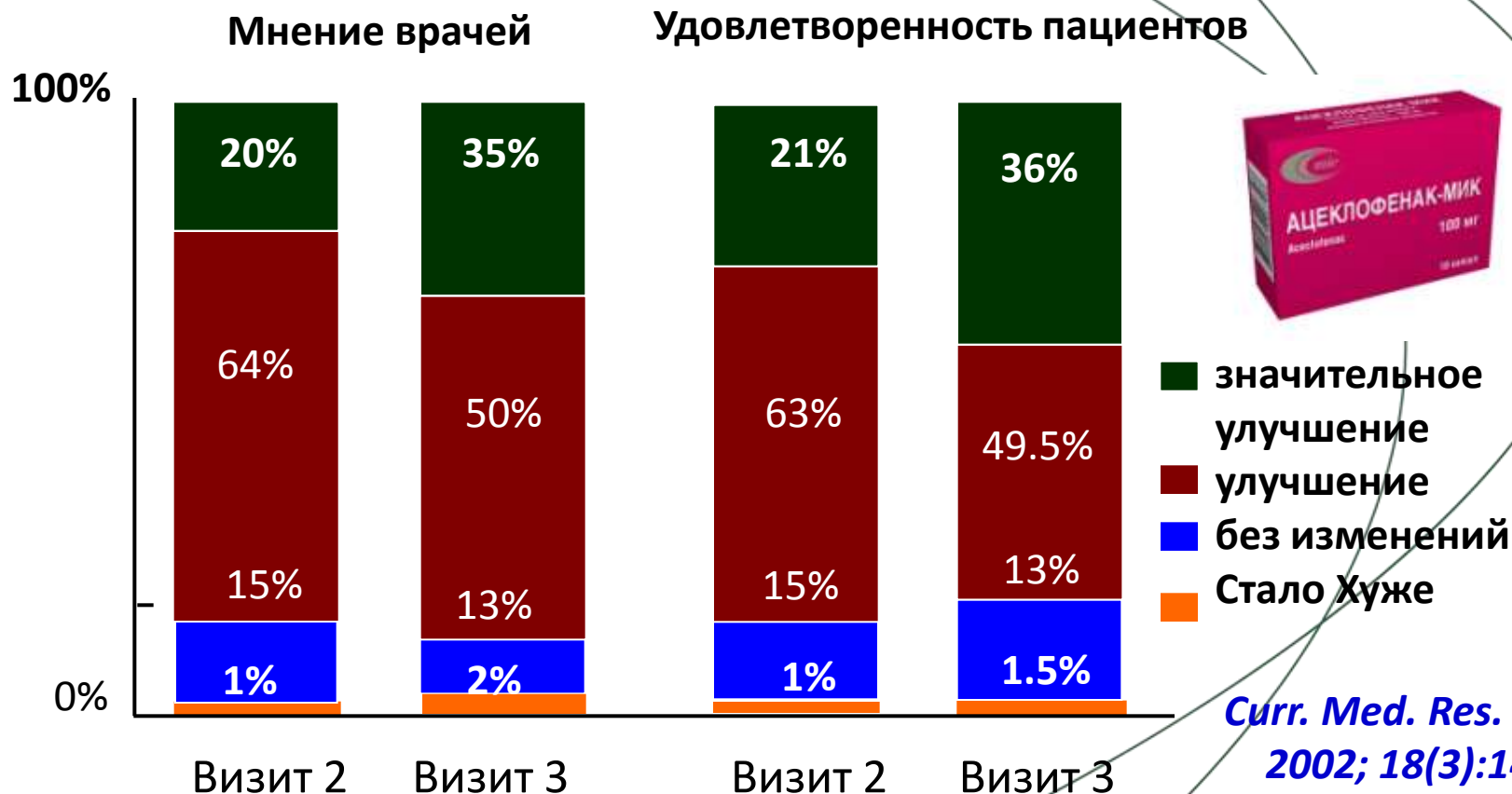
Ацеклофенак-МИК

Продолжительность заболевания по каждому ключевому показанию в «международной когорте»

	< 1 мес.	< 1 года	1-2 года	3-5 лет	>5 лет
ОА	15.5%	19.4%	24.5%	18.9%	21.7%
РА	8.9%	15.9%	24.8%	19.1%	31.3%
АС	6.2%	11.0%	25.5%	22.8%	34.5%
Боль в спине	33.3%	17.7%	19.1%	14.6%	15.3%
Посттравм. боль	74%	13.5%	4.0%	4.0%	4.5%
Цервик. боль	36.4%	20,2%	27.3%	7.0%	9.1%



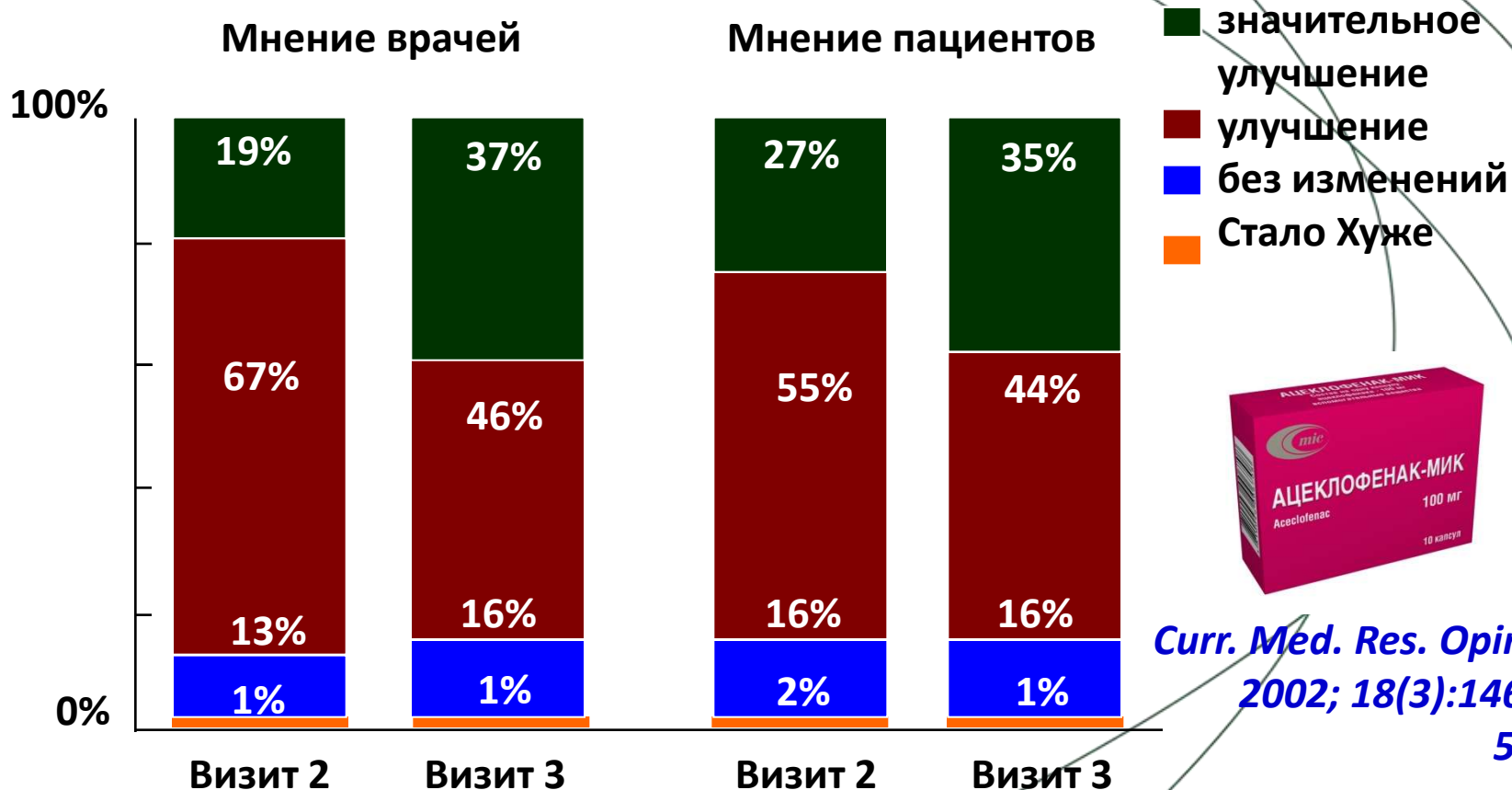
Ацеклофенак-МИК улучшает состояние пациентов



При втором визите как пациенты, так и врачи оценили состояние пациентов, как улучшенное или значительно улучшенное в 84% случаев.



Ацеклофенак-МИК улучшает состояние пациентов при боли в нижней части спины



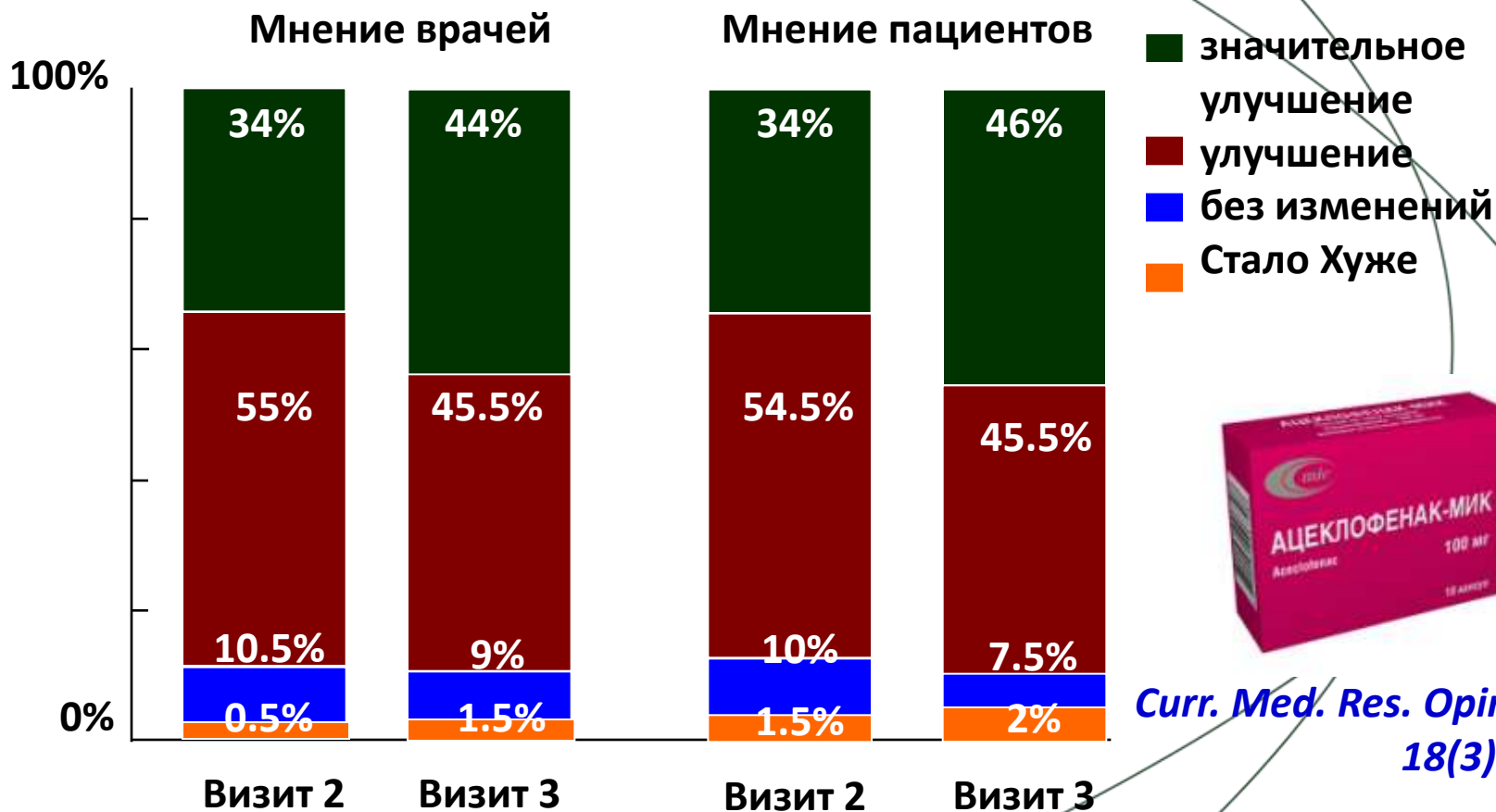
Curr. Med. Res. Opin.
2002; 18(3):146-

53

у 85% пациентов состояние было «улучшенным» или «значительно улучшенным»



Ацеклофенак-МИК улучшает состояние пациентов с посттравматической болью

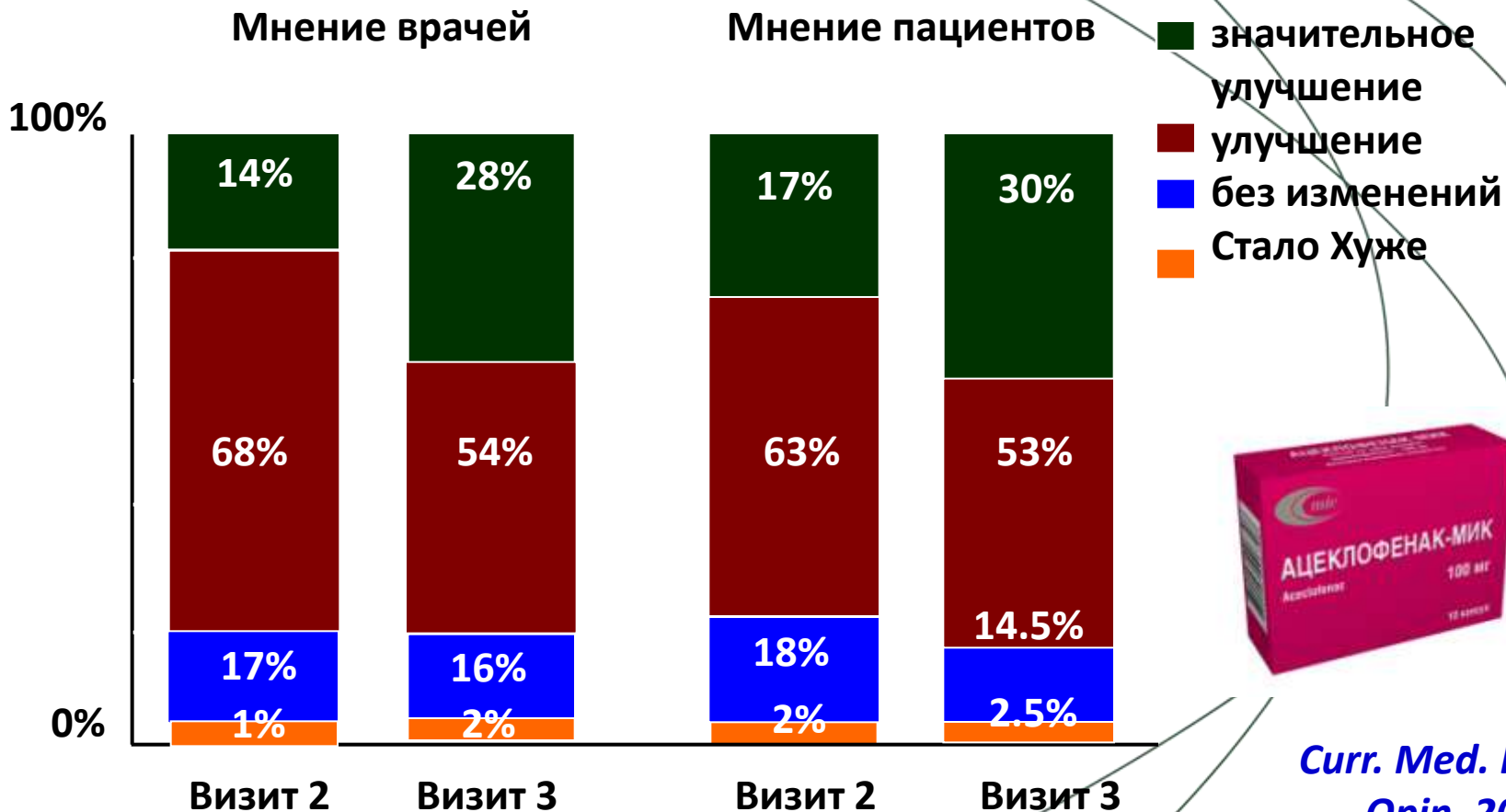


Curr. Med. Res. Opin. 2002;
18(3):146-53

Максимальные различия в терапии относились к пациентам, страдающим от острых заболеваний, таких как посттравматическая боль: почти 9 из 10 пациентов (>89%) по их собственной оценке и оценке врачей отметили значительное улучшение при первом повторном визите.



Ацеклофенак-МИК улучшает состояние пациентов при остеоартрите



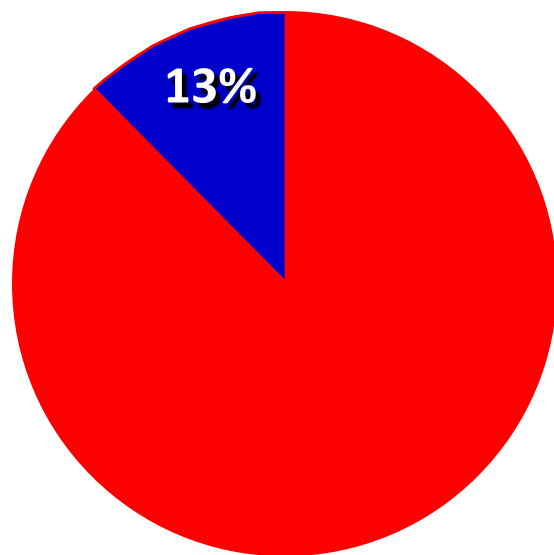
Curr. Med. Res. Opin. 2002; 18(3):146-53

В ходе лечения ОА во время второго визита состояние у каждого 8 из 10 пациентов как врачами, так и самими больными было оценено, как «улучшенное» или «значительно улучшенное»

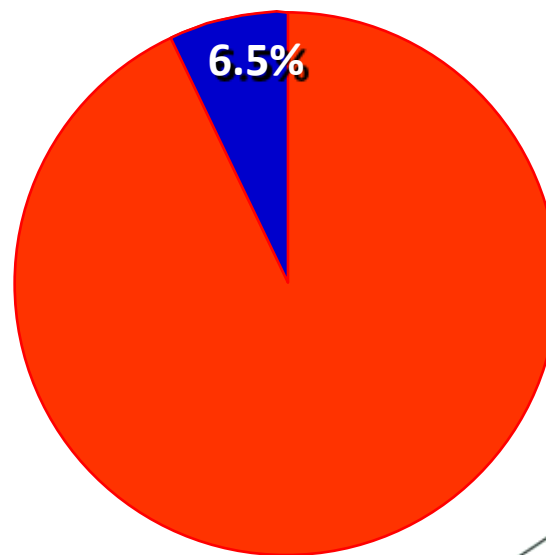


Более 90% пациентов остались довольны терапией

- Не удовлетворены
- Довольны



Визит 2



Визит 3

Оценка степени удовлетворенности пациентов терапией ацеклофенаком в "международной когорте"

Curr. Med. Res. Opin.
2002; 18(3):146-53



Ацеклофенак и диклофенак у пациентов с острой болью в пояснице

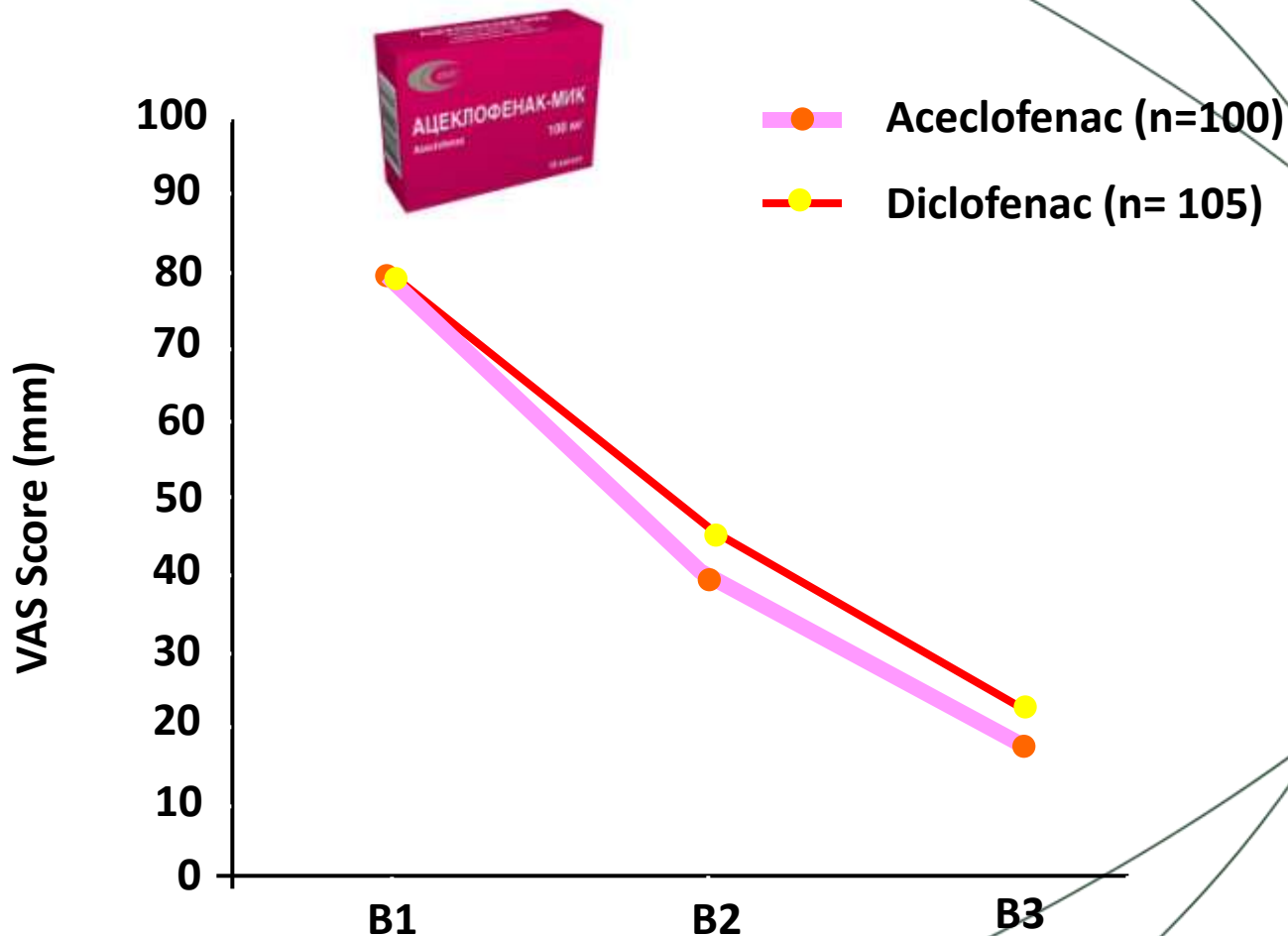
- 15 немецких центров
- 2 x 100 мг в сутки Ацеклофенак по сравнению с 3-х 75 мг ежедневно диклофенак



Clin. Rheumatol. (2003) 22: 127-135

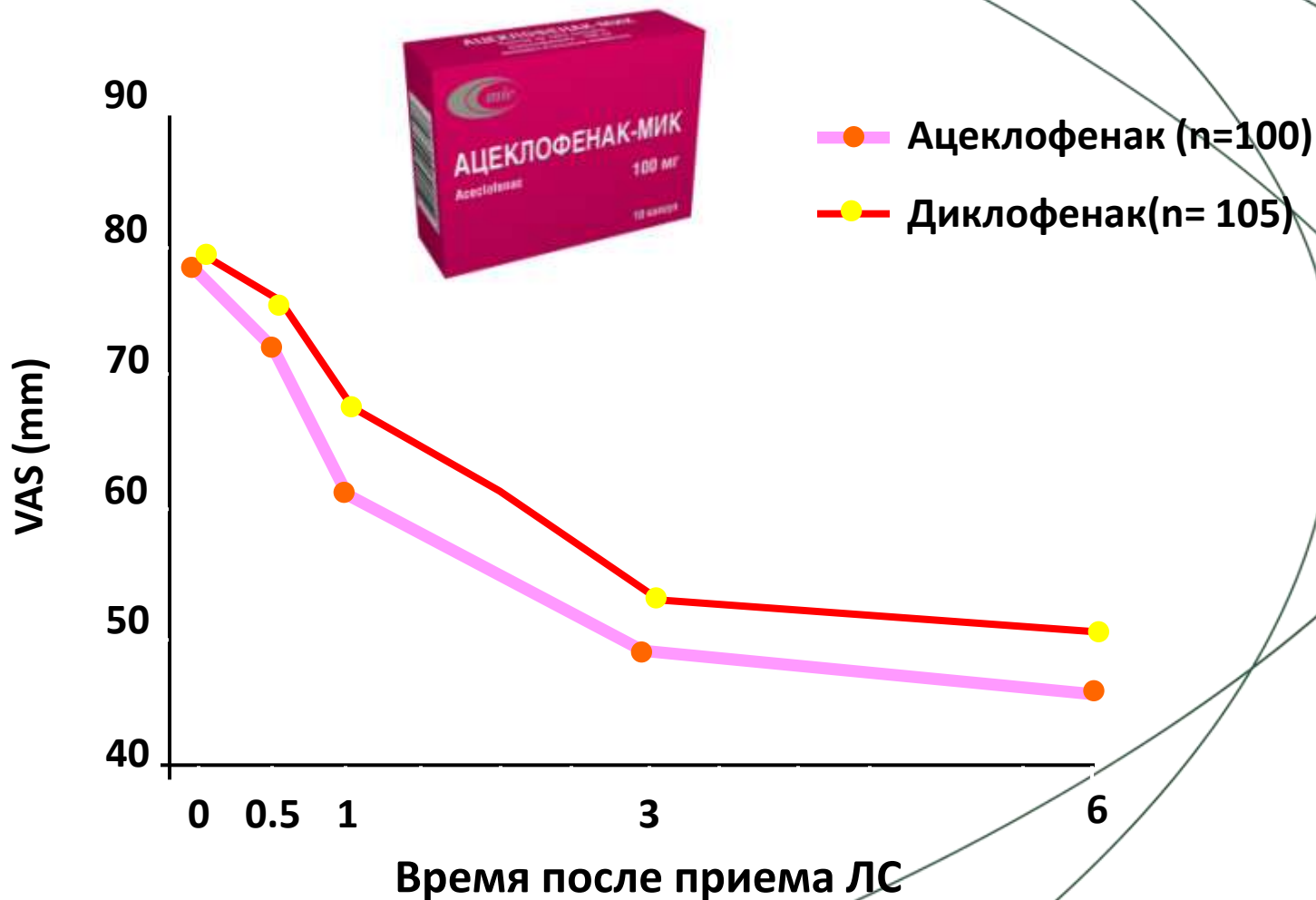


Визуальная аналоговая шкала (VAS), показатели боли в исходном состоянии (посещение 1) и во время лечения (визит В2 и В3) ацеклофенак / диклофенак



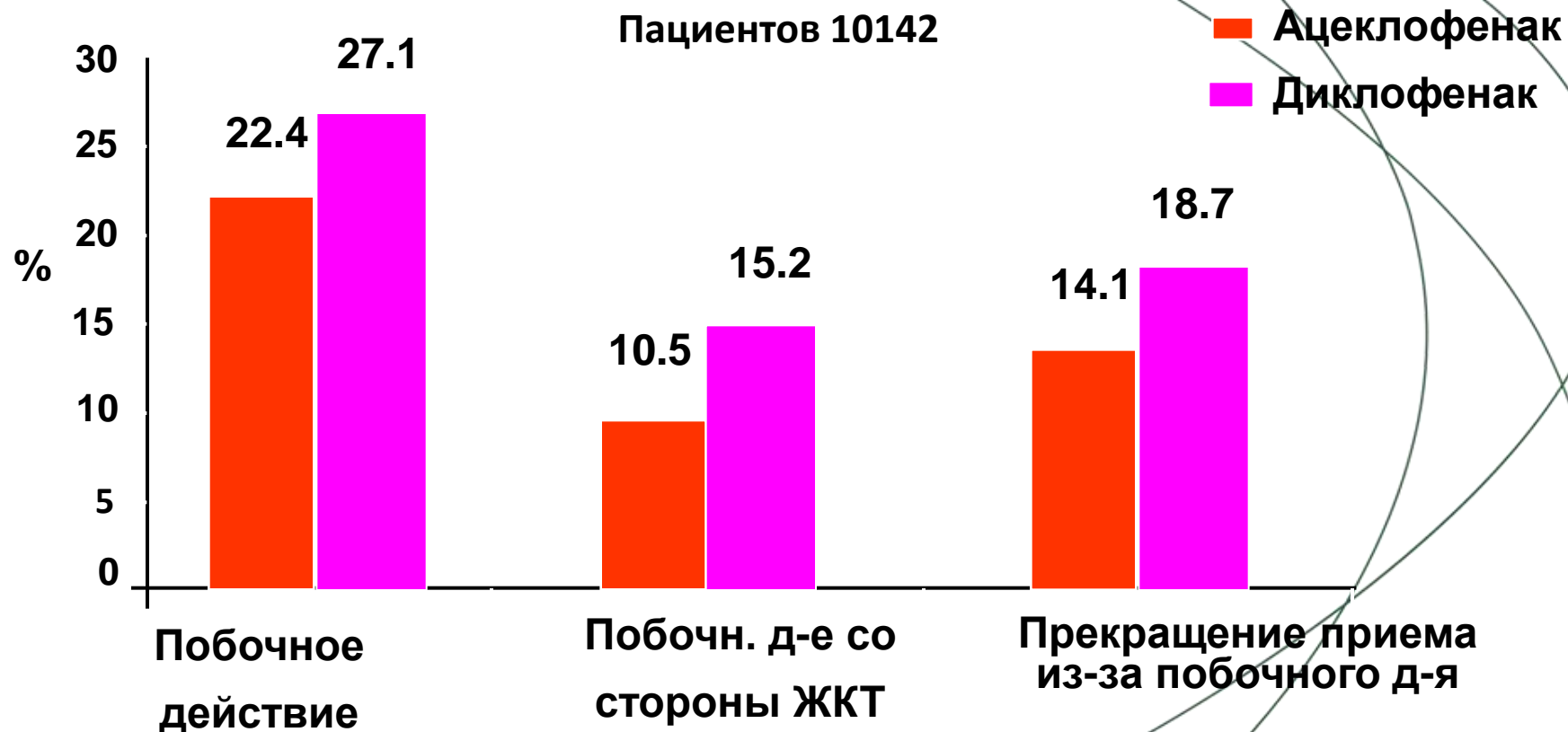


Визуальная аналоговая шкала (VAS), показатели боли до приема ЛС и в течение первых 6 ч после приема ацеклофенака и диклофенака





Ацеклофенак - меньшее количество побочных эффектов, чем у диклофенака



Ацеклофенак vs Диклофенак



Ацеклофенак-МИК

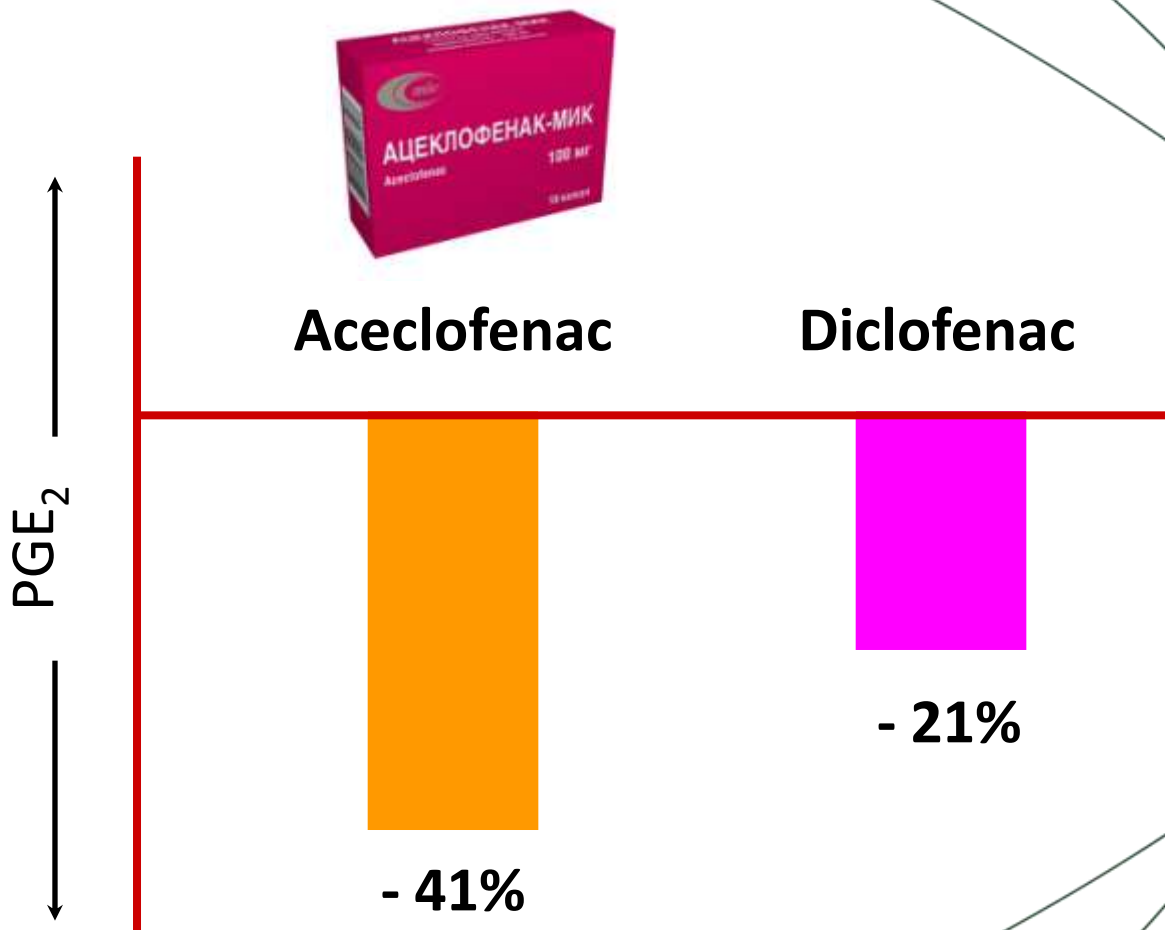
Меньшее количество побочных эффектов, чем у диклофенака

Побочное действие	Ацеклофенак (n = 7890)	Диклофенак (n = 2252)	P значение
Диспепсия	5.4	6.7	0.017
Боль в животе	2.5	4.4	< 0.001
Диарея	1.5	3.6	< 0.001
Тошнота	1.6	2.4	0.01
Головокружение	1.1	0.7	0.073

SAMM Study, European J Rheumatol. & Inflamm. Vol. 17, Issue 1, 2000



Ацеклофенак - лучшее ингибирование синовиальных уровней PGE₂, чем при использовании диклофенака

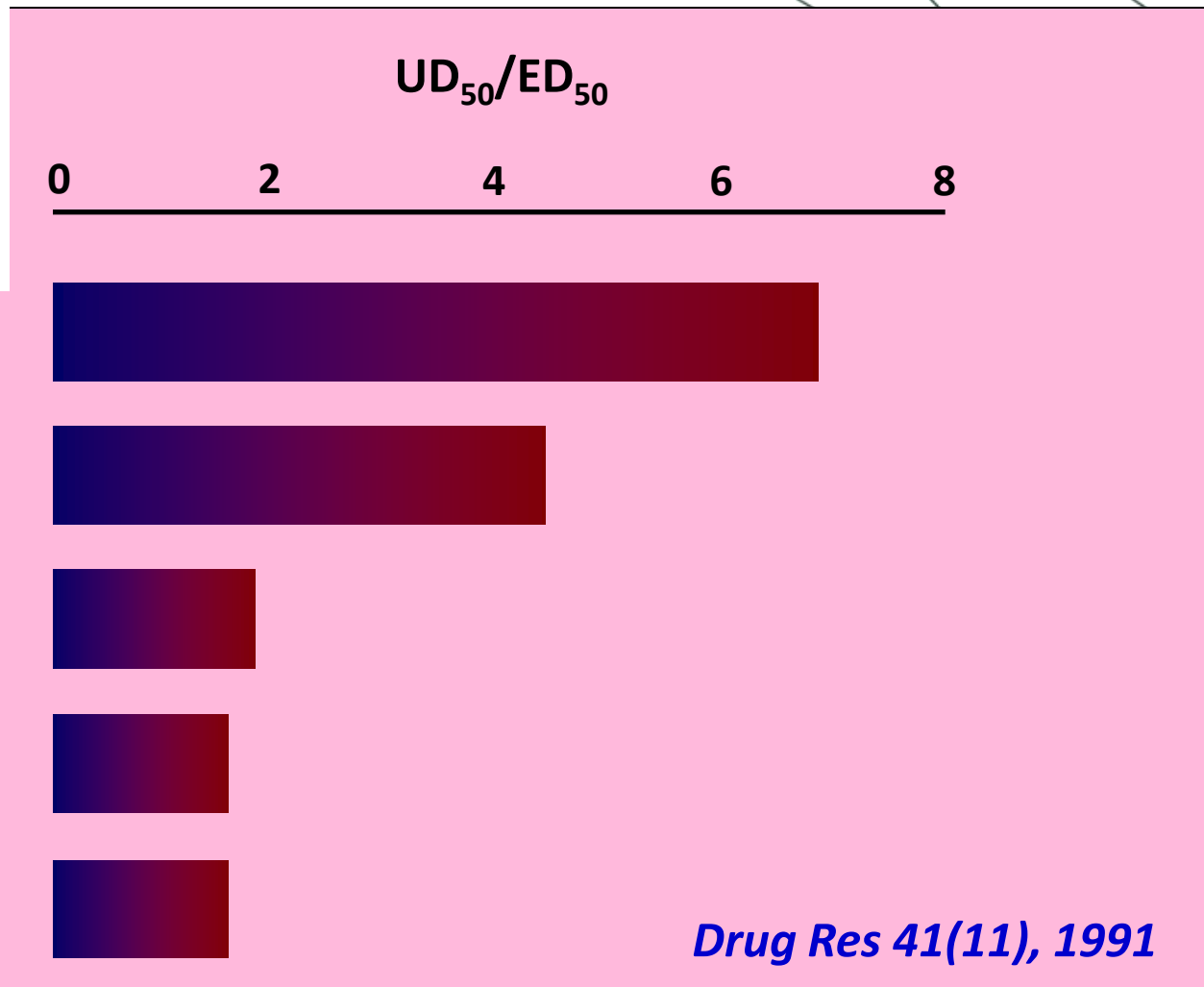


Drugs, 2001



Ацеклофенак-МИК

Более слабое ульцерогенное действие по сравнению с другими НПВС





Ацеклофенак-МИК

Безопасность

➤ Анализ частоты ЖКК у 142776 больных за 18-месячный период также продемонстрировал преимущества ацеклофенака: наибольшая частота кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта, наблюдалось при назначении пироксикама, кеторолака и индометацина.

Drugs 2001 ;61(9)

Llorente M.J. "Specific types of non-steroidal anti-inflammatory drugs and relative risk of upper gastrointestinal bleeding [abstract]." Br. J. Rheumatol., 1998; 37 Suppl.1:115



Ацеклофенак-МИК

В отличие от диклофенака повышает уровень гексозамина

- Диклофенак значительно снижает уровень цитопротектора гексозамина в слизистой оболочке желудка (от 58 до 27 мг / г) и гастродуоденальный кровоток.
- Ацеклофенак **значительно повышает уровень гастропротектора гексозамина (от 33 до 53 мг / г) и не изменяют поток крови)**
- Прием именно ацеклофенака, а не диклофенака, приводил к **достоверному снижению pH в желудке.**

Yanagawa A., Endo T., Kusakari K. et.al. "Endoscopic evaluation of aceclofenac-induced gastrointestinal mucosal damage: a double-blind comparison with sodium diclofenac and placebo." Jpn. J.Rheum., 1998, 8:249-59



Ацеклофенак-МИК

Безопасность

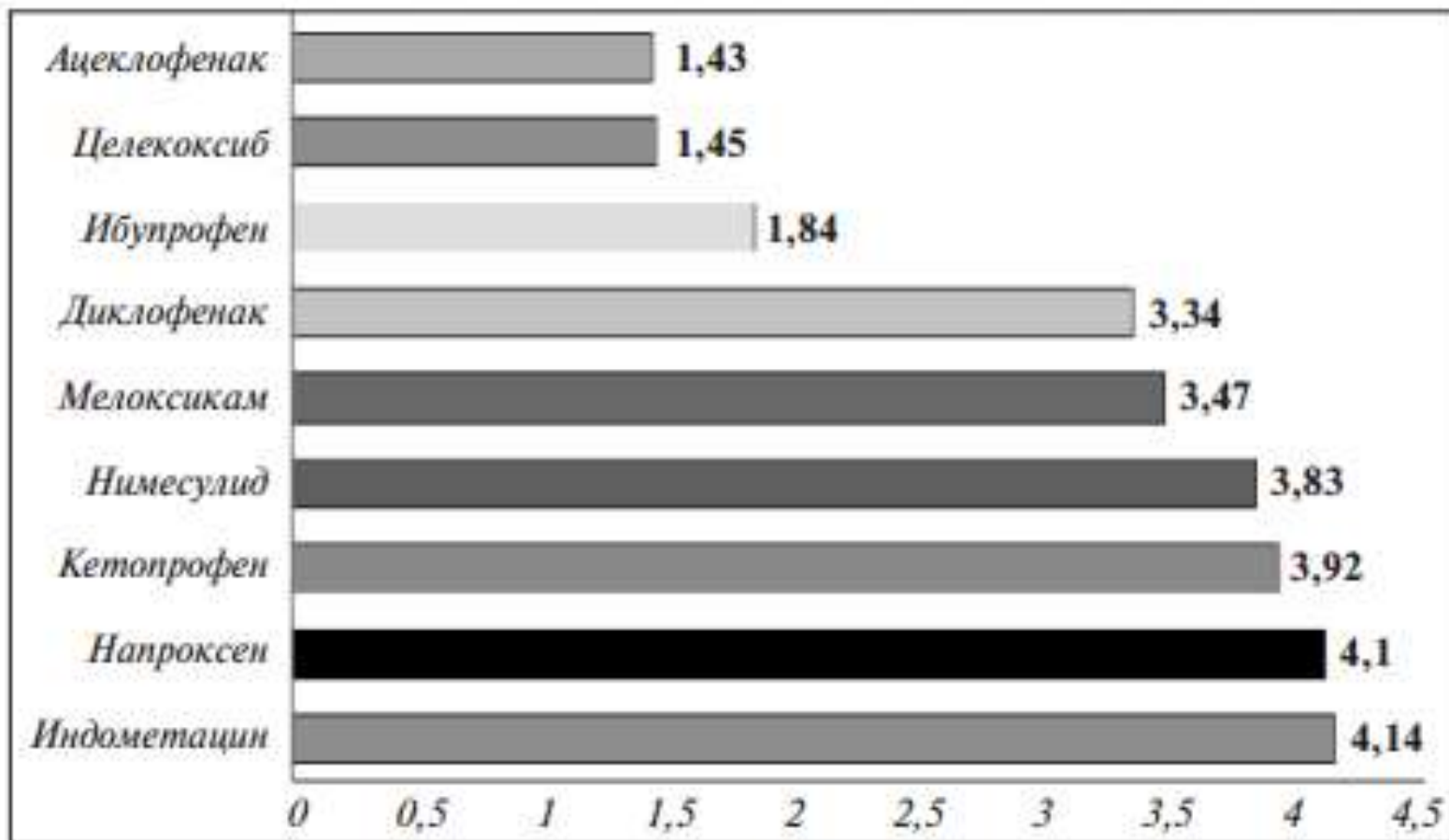


Рис. 2. Относительный риск развития ЖКТ-кровотечения при использовании различных НПВП (метаанализ 28 популяционных исследований, 1980-2011 гг.) [39]



Ацеклофенак - фармакокинетический профиль, абсорбция

- После приема внутрь ацеклофенак быстро всасывается, его биодоступность составляет почти 100%.
- Стах от 1,25 до 3 часов после приема. $T_{1/2}$ - 4-4,3 часа
- Проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация достигает приблизительно 60% от его концентрации в плазме.



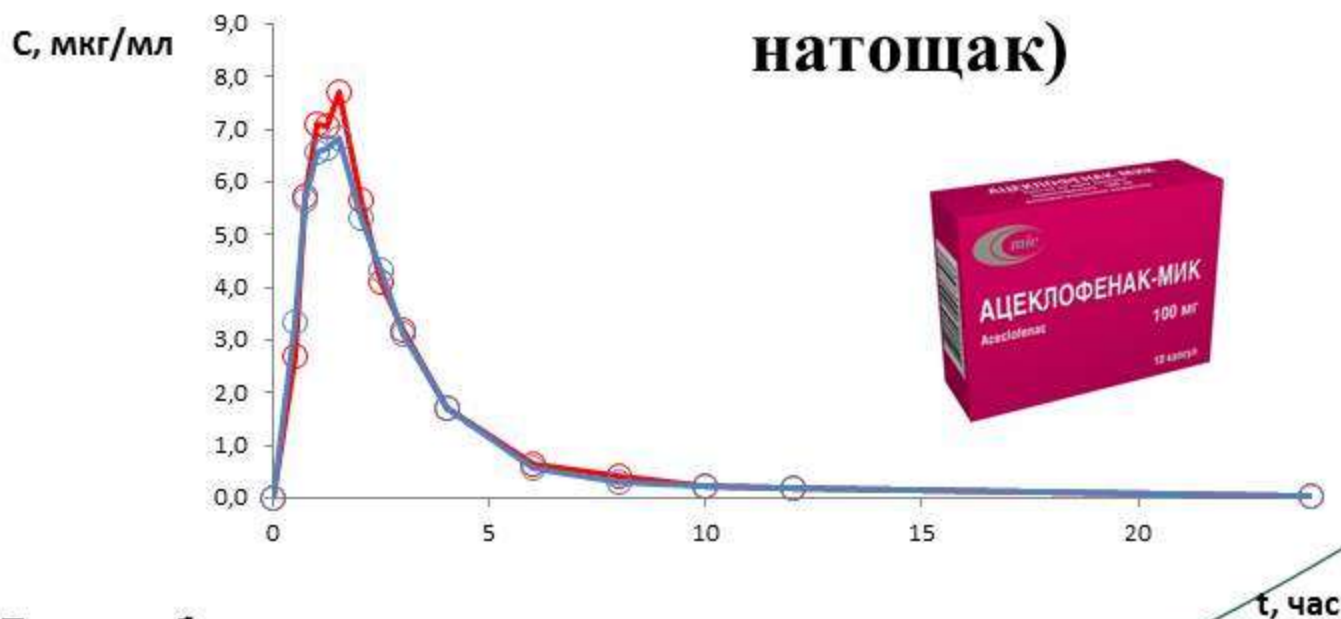
Ацеклофенак - фармакокинетический профиль, элиминация

- Средний период полувыведения составляет 4-4,3 часа. Клиренс составляет 5 л/ч.
- Приблизительно две трети принятой дозы выводится с мочой, в основном в виде конъюгированных гидроксиметаболитов.
- Только 1% однократной пероральной дозы выводится в неизменном виде.



Ацеклофенак-МИК

Сравнительная характеристика концентраций ацеклофенака при приеме тестируемого (Ацеклофенак-МИК) и референтного (Аэртал) лекарственных средств (однократный прием 100мг натошак)



По оси абсцисс – время, часы; по оси ординат – концентрация ацеклофенака в мкг/мл; красный цвет - прием тестируемого (Ацеклофенак-МИК) препарата; синий цвет - прием референтного (Аэртал) препарата.



Ацеклофенак-МИК

Показания:

- При **ОСТЕОАРТРИТЕ, РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ И АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛОАРТРИТЕ** и др. заболеваниях опорно-двигательного аппарата, сопровождающихся болью (например, плечелопаточный периартрит и другие внесуставные проявления ревматизма).
- **ДЛЯ УСТРАНЕНИЯ БОЛИ** (такой, как поясничная, зубная боль и первичная дисменорея).





Ацеклофенак-МИК: дозировка

- Рекомендуемая дозировка ацеклофенака-МИК составляет 100 мг два раза в день
- Снижение дозы у пациентов пожилого возраста и пациентов с умеренным нарушением функции почек обычно не требуется!!!
- Снижение дозировки до 100 мг ежедневно предлагается у пациентов с нарушением функции печени.





Ацеклофенак-МИК

Противопоказания:

- Гиперчувствительность;
- Пациенты, у которых НПВП провоцировали приступы астмы, бронхоспазма, острого ринита или крапивницы; или если имеется гиперчувствительность к этим веществам;



Ацеклофенак-МИК

1. Ацеклофенак имеет хороший профиль фармакокинетики (коротко живущий препарат), высокую биодоступность, не зависящую от возраста или приема пищи.
2. По механизму действия ацеклофенак относится к препаратам, селективно подавляющим синтез ЦОГ-2, кроме того, ацеклофенак демонстрирует подавление продукции провоспалительных агентов, участвующих в процессах воспаления и разрушения хряща при патологии суставов, и стимуляцию выработки противовоспалительных агентов.



Ацеклофенак-МИК

3. Ацеклофенак сопоставим по эффективности при дегенеративных и воспалительных заболеваниях суставов с диклофенаком, индометацином, напроксеном, кетпрофеном.

4. Ацеклофенак более безопасен, чем неселективные НПВП по данным клинико-эндоскопических исследований.

5. Ацеклофенак не усугубляет деградацию хряща и даже способствует подавлению выработки цитокинов, металлопротеаз, участвующих в патогенезе остеоартроза.



Современные формы ибупрофена **ультрабыстрого действия**



Одной из оптимальных пероральных форм с точки зрения управления биодоступностью и, как следствие, эффективностью действия, является капсульная форма :

«Супрафен»- ЛС биоэквивалентно МИГ 400.

«Ибупрофен Капс»- ЛС подтвердило свою биоэквивалентность референтному препарату (Нурофен-Ультракап) в ряде КИ выполненных на территории РБ и РФ

✓ - Препарат включен в «Республиканский формуляр»



Препараты ибупрофена



Ибупрофен, 200 мг – мягкие желатиновые капсулы, раствор ибупрофена в полиэтиленгликоле



Ибупрофен, 400 мг – твердые желатиновые капсулы, порошок, содержит супердезинтегрант для увеличения скорости перехода ибупрофена в растворенное состояние



ВИДЫ ПРЕПАРАТОВ ИБУПРОФЕНА

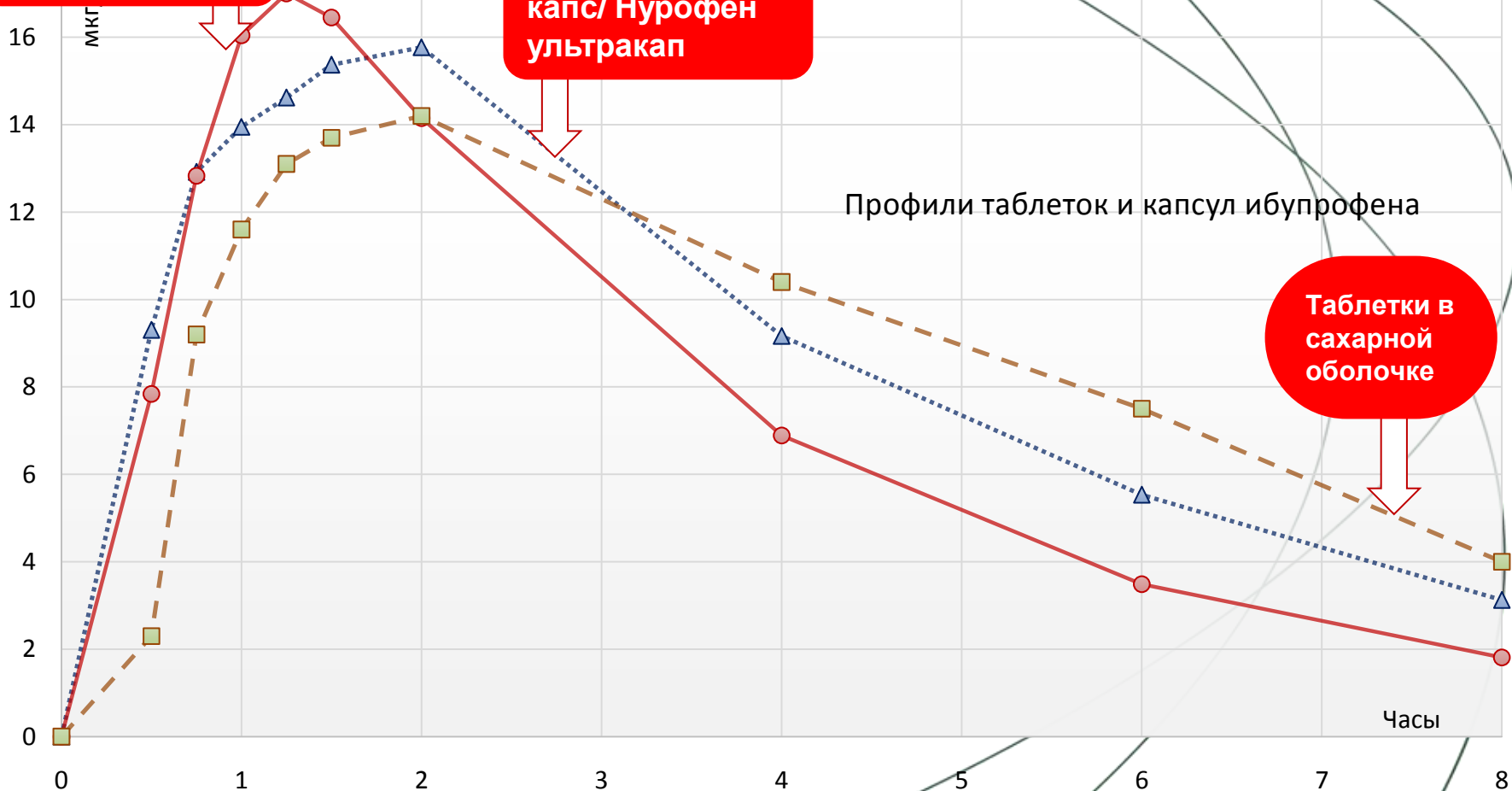
КОНВЕНЦИОНАЛЬНЫЕ («Первое поколение»)	СОВРЕМЕННЫЕ («Второе поколение»)
Таблетки, покрытые оболочкой	Таблетки, покрытые оболочкой и капсулы
Медленная распадаемость и растворимость	Быстрая распадаемость и растворимость
Начало эффекта через 30-40 мин	Начало эффекта через 15-20 мин
Максимум эффекта через 120 мин	Максимум эффекта через 60-90 мин
Область применения: жаропонижающее, противовоспалительное	Область применения: анальгетическое (быстрое купирование боли)
Целевое показание: лечение воспалительных заболеваний суставов, связок и мягких тканей, купирование повышенной температуры	Целевое показание: купирование болевого синдрома: головная боль, альгодисменорея, боли при спортивных травмах и т.п.



СРАВНЕНИЕ ПРОФИЛЕЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ИБУПРОФЕНА В РАЗНЫХ ФОРМАХ

Супрафен/М
ИГ

Ибупрофен
капс/ Нурофен
ультракап





СУПРАФЕН

ибупрофен ультрабыстрого действия

Сравнительная характеристика НПВС

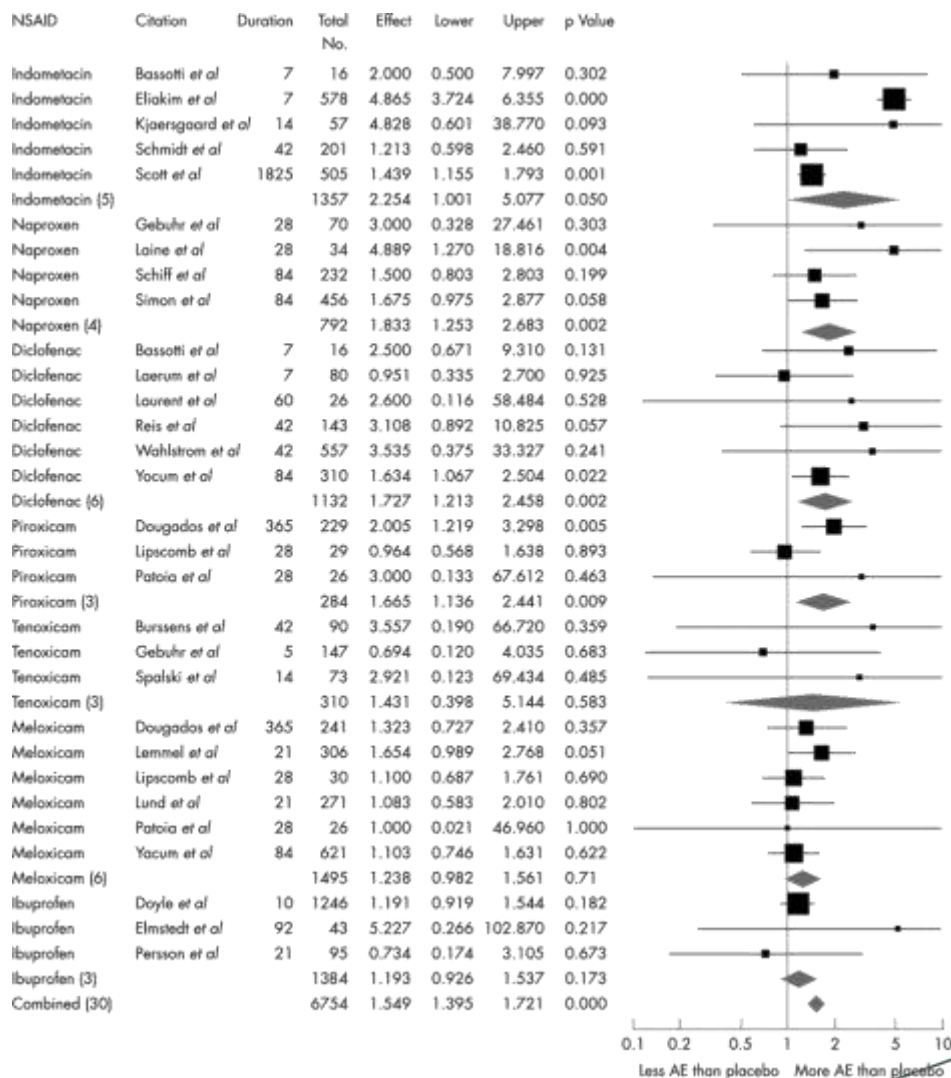
Лекарство	Антипиретический	Противовоспалительный	Анальгетический	Эффективность	$\frac{\text{ЦОГ-1}^{\dagger}}{\text{ЦОГ-2}}$
Аспирин (АСК)	++	++	++	1,00	
Парацетамол	++	—	+	1,00	
Ибупрофен	+++	++	++	3,25	5,0-10,0
Напроксен	+++	+++	+++	2,60	10,0-18,5
Индометацин	++	++++	+++	1,30	22,3-33,0
Диклофенак	++	+++	+++	1,0	2,2
Пироксикам	++	+++	+++		12,5-33,0
Кеторолак	+	+	++++	30,00*	
Целекоксиб	—	+++	+		0,003-0,01



СУПРАФЕН

ибупрофен ультрабыстрого действия

РИСК ГАСТРОТОКСИЧНОСТИ ПРИ ПРИЕМЕ НЕСЕЛЕКТИВНЫХ НПВС



- Показатели гастротоксичности:

- indometacin 2,25 (1,01÷5,07);
- naproxen 1,83 (1,25÷2,68);
- diclofenac 1,73 (1,21÷2,46);
- piroxicam 1,66 (1,14÷2,44);
- tenoxicam 1,43 (0,40÷5.14);
- meloxicam 1,24 (0,98÷1.56);
- ibuprofen 1,19 (0,93÷1.54).

- Прочие НПВС (etodolac, flurbiprofen, lornoxicam, nabumetone, охaprozin, tenidap, и xимoprofen)

1,64 (1,2÷2,26)

Annals of the Rheumatic Diseases 2004;63:759-766



СУПРАФЕН

ибупрофен ультрабыстрого действия

НПВС В ГЕРИАТРИИ

A. Препараты выбора у пациентов в возрасте старше 70 лет:

- ✓ Ибупрофен;
- ✓ Кетопрофен;
- ✓ Диклофенак

B. Особенности токсического действия НПВС:

- Риск нефротоксического действия высок у лиц с ХЗСН, при сопутствующем приеме петлевых диуретиков, при использовании высоких доз НПВС, приеме диклофенака;
- Салицилаты – усиление ототоксичности, нарушение психических функций;
- Индометацин – психические нарушения, спутанность сознания.



СУПРАФЕН

ибупрофен ультрабыстрого действия

Сырье:
Amerias Trading Limited, Кипр
VITAMED d.o.o., Словения





Спасибо за внимание

